

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale
22 novembre 2001 (22.11.2001)**

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/87260 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/48

(74) Ma

CT

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/01451

(81) Éta

(22) Date de dépôt international : 14 mai 2001 (14.05.2001)

(25) *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 64. Received

00/06383 18 mai 2000 (18.05.2000) FR

(71) Déposant (*pour tous les Etats désignés sauf US*) :
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
CATROUX, Philippe [FR/FR]; 45, rue P. Bert, F-94130 Nogent sur Marne (FR). COTOVIO, José [FR/FR]; 9, rue du Clos Richard, F-77270 Dammartin en Goële (FR). DUCHE, Daniel [FR/FR]; 81, rue de la Santé, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 01/87260 A1

(54) Title: USE OF ERGOTHIONINE AND/OR ITS DERIVATIVES AS ANTI-POLLUTION AGENT

(54) Titre : UTILISATION D'ERGOTHIONEINE ET/OU DE SES DERIVES COMME AGENT ANTI-POLLUTION

(57) Abstract: The invention concerns the use of ergothioneine and/or its derivatives for topical application as anti-pollution agent, preferably as cosmetic anti-pollution agent, and a cosmetic treatment method using ergothioneine and/or its derivatives.

WO (57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation en application topique d'ergothionéine et/ou de ses dérivés comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution; tout comme un procédé de traitement cosmétique mettant en oeuvre l'ergothionéine et/ou ses dérivés.

Utilisation d'ergothionéine et/ou de ses dérivés comme agent anti-pollution.

La présente invention a pour objet l'utilisation en application topique d'ergothionéine et/ou de ses dérivés comme agent anti-pollution, tout comme un procédé de traitement cosmétique mettant en oeuvre l'ergothionéine et/ou ses dérivés.

5 Les milieux urbains sont régulièrement soumis à des pics de pollution. Les polluants atmosphériques qui sont représentés largement par les produits primaires et secondaires de la combustion représentent une source importante du stress oxydatif environnemental. Différents types de produits chimiques, xénobiotiques et particules composent la 10 pollution urbaine. Trois grandes catégories de polluants peuvent exercer des effets délétères sur la peau et le cheveu: les gaz, les métaux lourds et les particules qui sont des résidus de combustion sur lesquelles sont absorbés de très nombreux composés organiques.

15 Ce sont les tissus les plus externes qui sont initialement et directement exposés aux toxiques de l'environnement. La peau est directement et fréquemment exposée à l'environnement pro-oxydant. Les sources d'oxydants environnementaux incluent l'oxygène, l'irradiation solaire UV ainsi que dans l'air pollué, l'ozone et les oxydes d'azote et de soufre. Les polluants atmosphériques représentés par les produits 20 primaires et secondaires des combustions domestiques et industrielles tels que les hydrocarbures aromatiques mono- et polycycliques sont aussi une source importante du stress oxydatif. La peau est particulièrement sensible à l'action du stress oxydatif et la couche la plus externe sert de barrière vis-à-vis des dommages oxydatifs. Dans la plupart des 25 circonstances, l'oxydant a des chances d'être neutralisé après réaction

avec les matières kératiniques, mais les produits de réaction formés peuvent être responsables d'atteintes cellulaires et tissulaires.

Le stratum cornéum, la barrière de la peau, est le site de contact entre air et tissu cutané. La structure biphasique lipides/protéines est un déterminant crucial de cette fonction de barrière de la peau. Ces éléments peuvent réagir avec les oxydants et être altérés ce qui favorisera les phénomènes de desquamation.

La peroxydation lipidique induite par l'ozone peut altérer la peau de deux façons:

10 1/ l'oxydation et la dégradation des lipides du stratum cornéum peut altérer la fonction de barrière du stratum cornéum. La perturbation des lipides externes et de l'architecture des protéines semblent être des facteurs déclenchants dans de nombreuses dermatoses (psoriasis, dermatite atopique, dermatite irritante).

15 2/ la formation accrue de produits d'oxydation des lipides dans les couches de peau supérieures peut déclencher des atteintes dans les couches cutanées adjacentes. La réaction de l'ozone (O_3) avec les lipides insaturés implique des réactions d'addition sur les doubles liaisons. Ce processus conduit dans un deuxième temps à la cassure des chaînes lipidiques et à la formation d'hydroperoxydes aldéhydes et de peroxyde d'hydrogène.

Il s'agit d'un mécanisme spécifique différent du mécanisme de lipoperoxydation classiquement décrit, lequel est médié par un radical. Les produits d'oxydation lipidique secondaires ou tertiaires induits par l'ozone, lesquels ont une réactivité inférieure à l'ozone mais une durée de vie supérieure, peuvent propager l'effet de l'ozone. Du fait de leur stabilité relative, les produits d'oxydation des lipides et de peroxydation, c'est à dire les aldéhyde et les oxydes de cholestérol, ont le potentiel d'altérer les cellules à des sites distants non directement exposés à O_3 .

30 Une atteinte oxydative significative au niveau des couches superficielles du stratum peut initier des processus inflammatoires localisés sous-jacents, conduisant au recrutement de phagocytes qui en générant des oxydants vont amplifier les processus oxydatifs initiaux.

35 Dans la pollution urbaine, l'exposition concomitante à O_3 et aux rayonnements ultra-violets (UV) de type A, B et/ou C peut causer un stress

oxydatif synergique.

De même, on peut penser qu'il existe une synergie d'action entre ozone et composés organiques issus de la combustion .

5 Parmi les polluants pouvant exercer des effets délétères sur les matières kératiniques, les gaz toxiques tels que l'ozone, le monoxyde de carbone, les oxydes d'azote ou les oxydes de soufre, sont l'un des constituants majeurs.

10 Il a été constaté que ces gaz toxiques et plus particulièrement l'ozone favorisent la desquamation des matières kératiniques rendent lesdites matières kératiniques sales et ternes. De même, ces gaz sont susceptibles d'entraîner une asphyxie cellulaire au niveau épidermique.

15 Particulièrement, il a été constaté une asphyxie cellulaire des matières kératiniques en présence d'ozone. Ce gaz à forte dose peut induire également une cytotoxicité directe, capable d'aboutir à une nécrose cellulaire, une alkylation des nucléophiles cellulaires, mécanismes pouvant être à l'origine de sensibilisation ou de carcinogénèse cutanées.

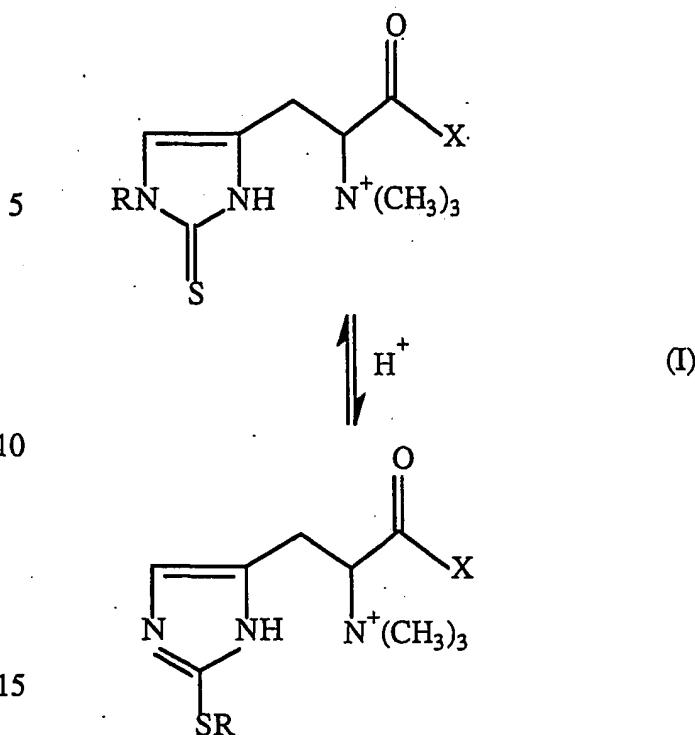
20 Ainsi, il existe un besoin de compositions permettant d'éviter les effets néfastes dus à ces polluants tel que l'ozone, de façon à protéger les matières kératiniques.

Il a maintenant été constaté, de manière tout à fait surprenante, que l'utilisation d'ergothionéine et/ou de ses dérivés permettait de protéger les matières kératiniques des effets des polluants.

Ainsi, l'invention a pour objet principal l'utilisation en application topique d'ergothionéine et/ou de ses dérivés, comme agent anti-pollution, et préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution.

On entend par agent cosmétique anti-pollution un agent qui protège la peau et les matières kératiniques de façon à prévenir, atténuer et/ou supprimer les effets délétères des gaz toxiques tels que l'ozone.

L'ergothionéine et/ou ses dérivés peuvent notamment correspondre à ceux de formule (I) :



dans laquelle :

X représente un groupement -O-R' ou -NRR' ;

20 R, R' et R" représentent simultanément ou indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, un groupement alkényle ou un groupement acyle en C₁-C₁₈, ou à l'un des sels de composés de formule (I).

25 Par groupement alkyle, alkényle, acyle en C₁-C₁₈, on entend les groupements alkyle, alkényle ou acyle ayant de 1 à 18 atomes de carbone, linéaires ou ramifiés, éventuellement substitués par un groupement hydroxyle (lui-même pouvant être esterifié), un atome d'halogène, un groupement carboxylique et ses dérivés, un groupement amine et ses dérivés, et pouvant renfermer dans la chaîne des hétéroatomes comme O ou S.

50 De façon préférentielle, R, R' et R" désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement éthyle, acétyle ou acyle et X désigne NH₂.

Encore plus préférentiellement, le composé de formule (I) est l'ergothionéine et notamment la L-(+)-ergothionéine, la L-(-)-

ergothionéine, la D-(+)-ergothionéine et la D-(-)-ergothionéine. Le composé préféré selon l'invention est la L-(+)-ergothionéine.

5

L'ergothionéine et/ou ses dérivés, tels que définis ci-dessus, sont notamment utilisés afin de protéger les matières kératiniques des effets des gaz toxiques et plus particulièrement l'ozone.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par matière kératinique notamment la peau, le cuir chevelu, les cheveux, les cils, les sourcils, les ongles et les muqueuses.

10

L'ergothionéine et/ou ses dérivés peuvent aussi être utilisés comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution, pour améliorer la respiration cellulaire et/ou diminuer la desquamation et/ou pour éviter de ternir ou de salir les matières kératiniques.

15

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'ergothionéine et/ou de ses dérivés dans ou pour la préparation d'une composition, préférentiellement cosmétique, à application topique anti-polluante.

20

Il a aussi été constaté que ces compositions présentaient de bonnes propriétés de stabilité, tant en milieu acide qu'en milieu basique. Enfin, l'ergothionéine présentant l'avantage d'être inodore, les compositions utilisées dans l'invention seront facilement acceptées par les consommateurs.

25

Cette composition peut notamment contenir de 0,005 % à 10%, et préférentiellement de 0,01 à 5% en poids de matière active d'ergothionéine et/ou de ses dérivés par rapport au poids total de la composition.

30

Cette composition peut contenir en outre au moins un autre composé anti-pollution. Celui-ci peut notamment être choisi parmi les anthocyanes et/ou ses dérivés, les composés contenant une fonction thio-éther, sulfoxide ou sulfone, les chélateurs de métaux lourds comme par exemple les dérivés de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique, les antioxydants, l'acide ellagique ou les extraits de végétaux comme ceux de la famille des Pontederiaceae.

35

Les compositions cosmétiques utilisées selon l'invention comprennent en outre un milieu cosmétiquement acceptable qui est plus particulièrement constitué d'eau et/ou éventuellement d'un solvant

organique cosmétiquement acceptable.

Les solvants organiques peuvent représenter de 5 à 98% du poids total de la composition. Ils peuvent être choisis dans le groupe constitué par les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants amphiphiles ou leurs mélanges.

Parmi les solvants organiques hydrophiles, on peut citer par exemple des mono-alcools inférieurs, linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 8 atomes de carbone comme l'éthanol, le propanol, le butanol, l'isopropanol, l'isobutanol, Les polyéthylèneglycols ayant de 6 à 80 oxydes d'éthylène, Les polyols tels que le propylèneglycol, l'isoprène glycol, le butylèneglycol, le glycérin, le sorbitol, les mono- ou dialkyles d'isosorbide dont les groupements alkyle ont de 1 à 5 atomes de carbone comme le diméthyl isosorbide, les éthers de glycol comme le diéthylène glycol mono-méthyle ou mono-éthyléther et les éthers de propylène glycol comme le dipropylène glycol méthyléther.

Comme solvants organiques lipophiles, on peut citer par exemple les esters gras tels que l'adipate de diisopropyle, l'adipate de dioctyle, les benzoates d'alkyle.

Comme solvants organiques amphiphiles, on peut citer des polyols tels que des dérivés de propylèneglycol (PPG), tels que les esters de polypropylèneglycol et d'acides gras, de PPG et d'alcools gras comme le PPG-23 oleyléther et le PPG-36 oléate.

Afin que les compositions de l'invention soient plus agréables à utiliser (plus douces à l'application, plus nourrissantes, plus émollientes), il est possible d'ajouter une phase grasse dans le milieu de ces compositions.

La phase grasse représente, de préférence, de 0 à 50% en poids total de la composition.

Cette phase grasse peut comporter une ou plusieurs huiles choisies de préférence dans le groupe constitué par :

- les silicones volatiles ou non-volatiles, linéaires, ramifiées ou cycliques, organo-modifiées ou non, hydrosolubles ou liposolubles,
- les huiles minérales telles que l'huile de paraffine et de vaseline,
- les huiles d'origine animale telles que le perhydrosqualène,

- les huiles d'origine végétale telles que l'huile d'amandes douces, l'huile d'avocat, l'huile de ricin, l'huile d'olive, l'huile de jojoba, l'huile de sésame, l'huile d'arachide, l'huile de macadamia, l'huile de pépins de raisin, l'huile de colza, l'huile de coprah,
- 5 - les huiles synthétiques telles que l'huile de Purcellin, les isoparaffines,
- les huiles fluorées et perfluorées,
- les esters d'acides gras tels que l'huile de Purcellin.

Elle peut aussi comporter comme matières grasses (un) ou
10 plusieurs alcools gras, acides gras ou cires (paraffine, cire de polyéthylène, Carnauba, cire d'abeilles).

De façon connue, les compositions utilisées dans l'invention peuvent en outre contenir des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique choisi dans le groupe constitué par les gélifiants et/ou
15 épaississants classiques aqueux ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, des antioxydants, les parfums, les émulSIONNANTS, les agents hydratants, les agents pigmentants, les dépigmentants, les agents kératolytiques, les vitamines, les émollients, les séquestrants, les tensio-actifs, les polymères, les agents alcalinisants
20 ou acidifiants, les charges, les agents anti-radicaux libres, les céramides, les filtres solaires, notamment ultra-violets, les répulsifs pour insectes, les agents amincissants, les matières colorantes, les bactéricides, les anti-pelliculaires.

Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.
25

Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à la composition selon l'invention, de manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement
30 pas, altérées par l'addition envisagée.

Les compositions utilisées selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galléniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-
35 huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre

liquide, pâteux ou solide ou d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérides, ces sphérides pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules, ou mieux, des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

Les compositions utilisées dans la présente invention peuvent être plus ou moins fluides et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse.

Elles peuvent éventuellement être appliquées sur la peau sous forme d'aérosol.

Elles peuvent également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick.

Elles peuvent être utilisées comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage.

Les compositions selon l'invention peuvent avoir un pH compris entre 3 et 8, préférentiellement entre 5 et 7.

Un autre objet de l'invention consiste en un procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, consistant à appliquer sur la matière kératinique une quantité cosmétiquement efficace d'ergothionéine et/ou de ses dérivés tels que définis ci-dessus.

Un autre procédé de traitement cosmétique selon l'invention, destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, consiste à appliquer sur la matière kératinique une composition cosmétique selon l'invention telle que définie ci-dessus.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention, sans pour autant présenter un caractère limitatif.

EXEMPLE I

Mise en évidence de l'effet protecteur de l'ergothionéine

5

I. Protocole

Dans un premier temps, on prétraite des kératinocytes humains issus de plasties chirurgicales, préalablement ensemencés à J-3 en boîte 10 48 puits à raison de 25000 cellules/cm², par de l'ergothionéine solubilisée dans le milieu de culture pendant 24 heures, à une concentration de 0,5 mM final.

On incorpore ensuite un marqueur, le 2,7-dichlorofluorescine diacétate: après avoir éliminé la solution d'ergothionéine et rincé au PBS, 15 on met en contact pendant 30 minutes les kératinocytes humains avec une solution de 2,7-dichlorofluorescine diacétate (320 µM dans du tampon phosphate salin PBS) à raison de 500 µl par puits, puis on rince à nouveau avec du PBS.

On expose ensuite les cellules à l'ozone: Après avoir mis les 20 cellules en contact avec une nouvelle solution d'ergothionéine dans du PBS à la concentration de 1 mM, à raison de 100 µl par puits, on expose les cellules à l'ozone dans un incubateur (37°C, atmosphère humide) avec une concentration en ozone de 10 ppm.

On mesure ensuite les effets induits par l'ozone en mesurant 25 l'apparition de 2,7-dichlorofluorescine (DCF: excitation à 485 nm et émission à 530 nm) après différents temps d'exposition : 0, 5, 10 et 20 minutes.

II. Résultats:

30

4 expériences indépendantes ont été réalisées et on a répété 6 fois chaque mesure.

Les résultats sont donnés dans le tableau ci-dessous :

Toxicité de l'ozone envers les kératinocytes humains en culture, en absence ou en présence d'ergothionéine à la concentration de 1mM, en fonction du temps d'exposition (n=4).

5	Fluorescence observée en présence d'ergothionéine exprimée en % par rapport aux témoins non protégés pour chaque temps		
10	5 min. de contact % fluorescence observée +/- SEM	10 min. de contact % fluorescence observée +/- SEM	20 min. de contact % fluorescence observée +/- SEM
15	18,9 +/- 2,4	25,9 +/- 3,8	51,4 +/- 10,2

L'apparition de peroxydes générés par l'ozone au niveau cellulaire se traduit par une augmentation de la fluorescence. Pour chaque temps, les valeurs de fluorescence des témoins non protégés sont ramenées à 100%. Les résultats, en présence d'ergothionéine, sont alors exprimés par rapport à cette valeur témoin. Une diminution de cette valeur indique un effet protecteur de l'extrait.

25

III. Conclusions

En présence d'une forte concentration en ozone , l'ergothionéine diminue de façon significative les effets induits par l'ozone. Cette protection est maximale dès 5 minutes et 10 minutes d'exposition (chute de 81,1% et de 74,1% du stress induit). Elle est toujours significative après 20 minutes d'exposition (chute de 48,6% du stress induit).

EXEMPLES DE FORMULATION

Exemple 1: Selon les techniques usuelles de préparation, on mélange les constituants ci-dessous pour préparer une émulsion.

5

L(+) ergothionéine où R=H,R'=Ethyl 1 g
 R''=H et X=NH₂

10

polyéthylèneglycol oxyéthyléné 3 g
 par 50 moles d'oxyde d'éthylène

monodiglycérylstéarate 3 g

huile de vaseline 24 g

15

alcool cétylique 5 g

eau qsp 100 g

20

Exemple 2: De la même manière, on prépare une émulsion selon une technique classique, à partir des composés suivants:

ergothionéine où R=H,R'=Ethyl, 0,1 g
 R''=H et X=OH

25

octylpalmitate 10 g

glycérylisostéarate 4 g

huile de vaseline 24 g

30

vitamine E 1 g

glycérol 3 g

eau qsp 100 g

35

Exemple 3: A partir des constituants ci-dessous, on formule la composition suivante.

5 L(+) ergothionéine où R=H, R'=Ethyl, 0,02 g
R''=méthyl et X=NH₂

	huile de jojoba	13	g
10	parabenzoxy benzoate de méthyle et d'isopropyle	0,05	g
	sorbate de potassium	0,3	g
	cyclopentadimethylsiloxane	10	g
15	alcool stéarylque	1	g
	acide stéarique	4	g
	stéarate de polyéthylèneglycol	3	g
20	vitamine E	1	g
	glycérol	3	g
25	eau	qsp	100 g

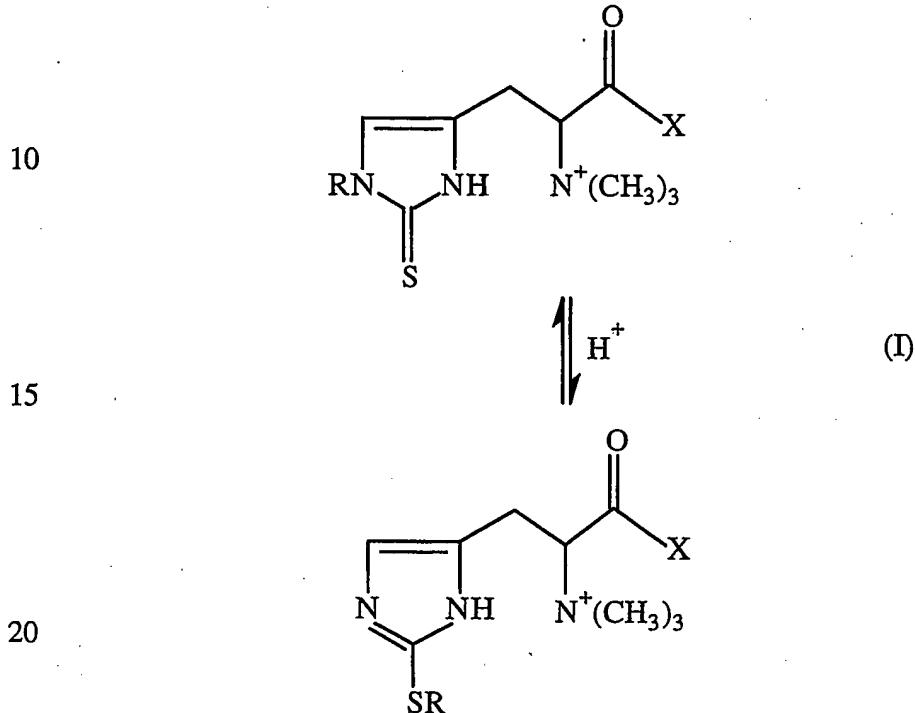
Exemple 4:

A partir des constituants ci-dessous, on formule la composition suivante:

5	L(+) ergothionéine où R=H,R'=Ethyl, R''=H et X=NH ₂	2	g
10	huile de paraffine	15	g
	parabenzoxy benzoate de méthyle et d'isopropyle	0,05	g
15	sorbate de potassium	0,3	g
	cyclopentadimethylsiloxane	10	g
20	sorbitol	5	g
	acide ellagique	0,1	g
	alcool stéarylique	1	g
25	acide stéarique	4	g
	stéarate de polyéthylèneglycol	3	g
	vitamine E	1	g
	glycérol	3	g
30	eau	qsp	100 g

REVENDICATIONS

1. Utilisation en application topique d'ergothionéine et/ou de ses dérivés comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ergothionéine et/ou ses dérivés correspondent à la formule (I):



dans laquelle :

- 25 X représente un groupement -O-R' ou -NRR';
- R, R' et R" représentent simultanément ou indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, un groupement alkényle ou un groupement acyle en C₁-C₁₈, ou à l'un des sels de composés de formule (I), les groupements alkyle, alkényle ou acyle ayant de 1 à 18 atomes de carbone, linéaires ou ramifiés, éventuellement substitués par un groupement hydroxyle, pouvant être esterifié, un atome d'halogène, un groupement carboxylique et ses dérivés, un groupement amine et ses dérivés, et pouvant renfermer dans la chaîne des hétéroatomes comme O ou S.

3. Utilisation selon la revendication 2, dans laquelle les groupements R, R' et R" du composé de formule (I) désignent, simultanément ou indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement éthyle, acétyle ou acyle et X désigne NH₂.

5 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le composé de formule (I) est l'ergothionéine.

5 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le composé de formule (I) est la L-(+)-ergothionéine.

10 6. Utilisation en application topique d'ergothionéine et/ou de ses dérivés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 5 comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution, permettant de protéger les matières kératiniques des effets des gaz toxiques.

15 7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée par le fait que l'ergothionéine et/ou de ses dérivés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 5 permettent de protéger les matières kératiniques des effets de l'ozone.

20 8. Utilisation en application topique d'ergothionéine et/ou de ses dérivés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution, permettant d'améliorer la respiration cellulaire et/ou de diminuer la desquamation et/ou d'éviter de ternir ou de salir les matières kératiniques.

25 9. Utilisation d'ergothionéine et/ou de ses dérivés dans ou pour la préparation d'une composition, préférentiellement cosmétique, à application topique anti-polluante.

30 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que ladite composition anti-polluante contient de 0,005% à 10% et de préférence de 0,01 à 5% en poids d'ergothionéine et/ou de ses dérivés par rapport au poids total de la composition.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 9 à 10, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre au moins un autre composé anti-pollution.

35 12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que ledit composé anti-pollution est choisi parmi les anthocyanes et/ou ses

dérivés, les composés contenant une fonction thio-éther, sulfoxide ou sulfone, les chélateurs de métaux lourds comme par exemple les dérivés de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique, les antioxydants, l'acide ellagique ou les extraits de végétaux comme ceux de la famille des Pontederiaceae.

5 13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisée en ce que la composition contient en outre un milieu cosmétiquement acceptable constitué d'eau et/ou d'eau moins un solvant organique choisi dans le groupe constitué par les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants amphiphiles ou leurs mélanges.

10 14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que les solvants organiques sont choisis dans le groupe constitué par les alcools mono- ou polyfonctionnels, les polyéthylène glycols éventuellement oxyéthylénés, les esters de polypropylène glycol, le sorbitol et ses dérivés, les dialkyls d'isosorbide, les éthers de glycol et des éthers de polypropylène glycol, les esters gras.

15 15. Utilisation selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce que le ou les solvants organiques représentent de 5 à 98% du poids total de la composition.

20 16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins une phase grasse.

25 17. Utilisation selon la revendication 16, caractérisée en ce que la phase grasse représente de 0 à 50% du poids total de la composition.

30 18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 9 à 17, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre au moins un additif choisi dans le groupe constitué par les gélifiants et/ou épaisseurs classiques aqueux ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, des antioxydants, les parfums, les émulsionnantes, les agents hydratants, les agents pigmentants, les dépigmentants, les agents kératolytiques, les vitamines, les émollients, les séquestrants, les tensio-actifs, les polymères, les agents alcalinisants ou acidifiants, les charges, les agents anti-radicaux libres, les céramides, les filtres solaires, notamment ultra-violets, les répulsifs pour insectes, les agents

amincissants, les matières colorantes, les bactéricides, les anti-pelliculaires.

19. Composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 9 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme
5 d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide ou d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphères.

10 20. Composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 9 à 19, caractérisée en ce que la composition a l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse ou d'un solide.

15 21. Composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 9 à 20, caractérisée en ce qu'elle présente un pH compris entre 3 et 8, préférentiellement entre 5 et 7.

20 22. Procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la matière kératinique une quantité cosmétiquement efficace d'ergothionine et/ou de ses dérivés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 8.

25 23. Procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la matière kératinique une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 9 à 21.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 209 (C-504), 15 June 1988 (1988-06-15) & JP 63 008335 A (SANSHO SEIYAKU KK), 14 January 1988 (1988-01-14) abstract ---	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 355 (C-388), 29 November 1986 (1986-11-29) & JP 61 155302 A (SANSHO SEIYAKU KK), 15 July 1986 (1986-07-15) abstract ---	1
A	WO 94 04129 A (BEIERSDORF AG ;UNIV LEIDEN (NL); ALERT DIRK (DE); GERS BARLAG HEIN) 3 March 1994 (1994-03-03) page 7; claims 1,6 -----	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2001

Date of mailing of the International search report

11/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01451

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 63008335	A 14-01-1988	NONE		
JP 61155302	A 15-07-1986	JP JP KR	1480140 C. 63024967 B 9203328 B	10-02-1989 23-05-1988 27-04-1992
WO 9404129	A 03-03-1994	DE AT AT AU AU WO DE DE DK DK EP EP ES ES JP JP US	4228455 A 150960 T 147968 T 690075 B 4942293 A 9404128 A 59305280 D 59306051 D 656773 T 656774 T 0656773 A 0656774 A 2102670 T 2100560 T 8506085 T 8500353 T 5728373 A	15-09-1994 15-04-1997 15-02-1997 23-04-1998 15-03-1994 03-03-1994 06-03-1997 07-05-1997 13-10-1997 16-06-1997 14-06-1995 14-06-1995 01-08-1997 16-06-1997 02-07-1996 16-01-1996 17-03-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°
PCT/FR 01/01451

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 209 (C-504), 15 juin 1988 (1988-06-15) & JP 63 008335 A (SANSHO SEIYAKU KK), 14 janvier 1988 (1988-01-14) abrégé ---	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 355 (C-388), 29 novembre 1986 (1986-11-29) & JP 61 155302 A (SANSHO SEIYAKU KK), 15 juillet 1986 (1986-07-15) abrégé ---	1
A	WO 94 04129 A (BEIERSDORF AG ;UNIV LEIDEN (NL); ALERT DIRK (DE); GERS BARLAG HEIN) 3 mars 1994 (1994-03-03) page 7; revendications 1,6 ---	1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 juillet 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/07/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Beyss, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No
PCT/FR 01/01451

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 63008335 A	14-01-1988	AUCUN	
JP 61155302 A	15-07-1986	JP 1480140 C JP 63024967 B KR 9203328 B	10-02-1989 23-05-1988 27-04-1992
WO 9404129 A	03-03-1994	DE 4228455 A AT 150960 T AT 147968 T AU 690075 B AU 4942293 A WO 9404128 A DE 59305280 D DE 59306051 D DK 656773 T DK 656774 T EP 0656773 A EP 0656774 A ES 2102670 T ES 2100560 T JP 8506085 T JP 8500353 T US 5728373 A	15-09-1994 15-04-1997 15-02-1997 23-04-1998 15-03-1994 03-03-1994 06-03-1997 07-05-1997 13-10-1997 16-06-1997 14-06-1995 14-06-1995 01-08-1997 16-06-1997 02-07-1996 16-01-1996 17-03-1998